

3/7/9

DIALOG(R)File 352:DERWENT WPI

(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

007066449

WPI Acc No: 87-066446/198710

Stable sodium aspirin tablet compsns. - contain anhydrous binder and hydrogenated animal or vegetable oil lubricant

Patent Assignee: PHARMACONTROL CORP (PHAR-N)

Inventor: DUCATMAN F P; FLANAGAN J D

Number of Countries: 031 Number of Patents: 009

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Main IPC | Week |
|-------------|------|----------|-------------|------|----------|-------------|----------|
| EP 213761 | A | 19870311 | EP 86305927 | A | 19860801 | | 198710 B |
| NO 8603254 | A | 19870309 | | | | | 198716 |
| DK 8603837 | A | 19870214 | | | | | 198719 |
| JP 62089619 | A | 19870424 | JP 86188781 | A | 19860813 | | 198722 |
| US 4686212 | A | 19870811 | US 85765086 | A | 19850813 | | 198734 |
| WO 8807859 | A | 19881020 | WO 87US849 | A | 19870413 | | 198843 |
| AU 8772834 | A | 19881104 | | | | | 198905 |
| ES 2000863 | A | 19880316 | ES 861036 | A | 19860812 | | 198918 |
| JP 93035129 | B | 19930525 | JP 86188781 | A | 19860813 | A61K-031/60 | 199323 |

Priority Applications (No Type Date): US 85765086 A 19850813; WO 87US849 A 19870413

Cited Patents: 3. Jnl. Ref; A3...8840; DE 3413052; DE 3421735; EP 24690; JP 59193825; No-SR. Pub; US 3985792

Patent Details:

| Patent | Kind | Lan | Pg | Filing Notes | Application | Patent |
|--------|------|-----|----|--------------|-------------|--------|
|--------|------|-----|----|--------------|-------------|--------|

| | | | | | | |
|-----------|---|---|---|--|--|--|
| EP 213761 | A | E | 7 | | | |
|-----------|---|---|---|--|--|--|

Designated States (Regional): BE CH FR GB IT LI NL SE

| | | | | | | |
|------------|---|---|--|--|--|--|
| WO 8807859 | A | E | | | | |
|------------|---|---|--|--|--|--|

Designated States (National): AU BB BG BR FI HU KR LK MG ML MW RO SD SU

Designated States (Regional): AT DE LU OA

| | | | | | | |
|-------------|---|--|---|----------|--|--|
| JP 93035129 | B | | 6 | Based on | | |
|-------------|---|--|---|----------|--|--|

JP 62089619

Abstract (Basic): EP 213761 A

Compsn. for prepn. of stable sodium aspirin (I) tablets comprises dry, crystalline (I), anhydrous binder and hydrogenated animal or vegetable oil lubricant free of free fatty acids. Pref. (I) is present at 40-90, esp. 70-85 wt.%, binder is 5-25 wt.% and lubricant is 0.1-10, esp. 0.5-5 wt.%.

~~USE/ADVANTAGE -- Aspirin is the drug of choice for treating arthritis and common aches and pains, the Na salt (I) being pref. to reduce gastric side-effects. The compsn. forms tablets which~~

disintegrate rapidly in water, etc., without the need for disintegrants which adversely affect the stability of (I) on storage.

0/0

Abstract (Equivalent): US 4686212 A

A stable sodium aspirin tablet compsn. consisting of -90% dry, crystalline sodium aspirin and a number of tableting adjuvants, each of the tableting adjuvants being anhydrous and unreactive to sodium aspirin, the tableting adjuvants of 5-25% of an anhydrous binder and from about 0.1-10% of hydrogenated animal or vegetable oil lubricant which is free of fatty acids.

Derwent Class: B05

International Patent Class (Main): A61K-031/60

International Patent Class (Additional): A61K-009/20; A61K-047/02;

A61K-047/26; A61K-047/32; A61K-047/44.

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭62-89619

(5) Int. Cl. 4

識別記号

厅内整理番号

④公開 昭和62年(1987)4月24日

A 61 K 31/60
// A 61 K 9/20

7252-4C
6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 3 (全7頁)

④発明の名称 安定なナトリウムアスピリン錠剤組成物

②特 願 昭61-188781

②出 願 昭61(1986)8月13日

優先權主張 ③2 1985年8月13日 ③3 米國(U S) ③1 765086

⑬発 明 者 フレッド ピー. ダカ アメリカ合衆国. ニュージャージー, ウェストフィールド,
ツトマン ド, ヴイレツジ グリーン 886

⑬発 明 者 ジョン デー、 フラナ アメリカ合衆国、 ニュージャーシイ、 バリサデスバーク、
ガン サード ストリート 261

⑦出 願 人 フアーマコントロール アメリカ合衆国。ニュージャーシー、イングルウッド ク
コーポレーション リフス、バリサデ アヴェニュー 661

⑭代 理 人 弁理士 岡部 正夫 外5名

明 細 表

1. 発明の名称 安定なナトリウムアスピリン錠
剤組成物

2. 特許請求の範囲

1. 乾燥、結晶状ナトリウムアスピリン、無水の結合剤および実質的に遊離脂肪酸のない動物性または植物性水素化油潤滑剤を含む安定なナトリウムアスピリン錠剤を調製するための組成物。

2. 重量基準にて、ナトリウムアスピリンが約 40 乃至約 90 % 存在し、結合剤が約 5 乃至約 25 % 存在し、また潤滑剤が約 0.1 乃至約 10 % 存在する特許請求の範囲第 1 項に記載の組成物。

3. 重量基準にて、ナトリウムアスピリンが約 70 乃至約 85 % 存在し、結合剤が約 5 乃至約 25 % 存在し、また潤滑剤が約 0.5 乃至約 5 % 存在する特許請求の範囲第 1 項に記載の組成物。

4. 結合剤がポリエチレングリコールと約等しい重量の二塩基性リン酸カルシウムまたは無水ラクトースとの混合物である特許請求の範囲第1

項に記載の組成物。

5. 結合剤がポリエチレングリコールと約等しい重量の二塩基性リン酸カルシウムまたは無水ラクトースとの混合物である特許請求の範囲第2項に記載の組成物。

6. 結合剤がポリエチレングリコールと約等しい重量の二塩基性リン酸カルシウムまたは無水ラクトースとの混合物である特許請求の範囲第3項に記載の組成物。

7. 結合剤がマイクロクリスタリンワックスと約等しい重量の二塩基性リン酸カルシウムまたは無水ラクトースとの混合物である特許請求の範囲第1項に記載の組成物。

8. 結合剤がマイクロクリスタリンワックスと約等しい重量の二塩基性リン酸カルシウムまたは無水ラクトースとの混合物である特許請求の範囲第2項に記載の組成物。

9. 結合剤がマイクロクリスチリンワックスと約等しい重量の二塩基性リン酸カルシウムまたは無水ラクトースとの混合物である特許請求の範

図第3項に記載の組成物。

10. 重量基準にて、約80%の乾燥、結晶状ナトリウムアスピリン、10%のPEG8000、8.5%の二塩基性リン酸カルシウムおよび1.5%のステロテクスを含むことを特徴とする安定なナトリウムアスピリン錠剤を調製するための組成物。
11. 重量基準にて、約80%の乾燥、結晶状ナトリウムアスピリン、9%のPEG8000、8.5%の無水ラクトースおよび2.5%のステロテクスを含むことを特徴とする安定なナトリウムアスピリン錠剤を調製するための組成物。

アスピリンを服用する人々の多くが胃痛にかかる。この胃痛を避けるため〔チレノール (Tylenol) 、デトリル (Datril) などに存在する〕アセトアミノフェンがアスピリンの代わりに使われることもあるが、この化合物は炎症の軽減には無効である。したがって炎症を起こしているがアスピリンに耐性のない関節炎患者は他のもっと危険な薬剤を求めなければならない。

通常のアスピリンの欠点を克服するため多くの研究が行われてきた。今日ではバファリン (Bufferin) 、エキセドリン (Excedrin) およびアナシン (Anacin) のような多数の緩衝化アスピリン組成物が利用されている。これらの組成物は若干の胃酸を中和するが、不溶性のアスピリン粒子ができて、これが胃粘膜の刺激の発生を持続するという基本的な問題はなくなっていない。

アスピリンは腸溶性被膜化錠剤として処方できるが、このような処方ではただ刺激の場所を、その錠剤が崩壊する十二指腸粘膜またはこの胃腸系の他の地域へ移すだけである。

3. 発明の詳細な説明

本発明はナトリウムアスピリンを含有するが、錠剤の製造には一般に使用される崩壊剤類を欠く、鎮痛性、抗関節炎性、抗炎症性および解熱性の優れた錠剤組成物に関するものである。ナトリウムアスピリンには湿気吸収および分解という強い傾向があるのに、本発明の組成物は長期貯蔵にも安定である。この貯蔵安定性はこの組成物の成分の性質および効果的な包装に起因している。

もっとも広く使用されている鎮痛剤および抗炎症剤はアスピリンであり、これは関節炎や普通のうずきおよび痛みの治療に選ばれる薬剤として存続している。残念ながら、化学名がアセチルサリチル酸であるアスピリンの使用は望ましくない副作用をとる。これらの副作用には胃の粘膜の刺激、胃の痛みおよび過敏症があり、アスピリンの酸性特性およびその水溶性不良に起因している。アスピリン錠剤が一度摂取されると崩壊して不溶性の粒子となり、これが滞留して胃の粘膜を刺激する。慣用アスピリンに起因するこの刺激のため、

より有効なのはアルカセルチャ (Alkaseltzer) に類似の組成物であり、これは水との接触時に可溶性形体物を作り、これが容易に身体に吸収されるので、局地化された刺激を起こすことはない。しかしこのような組成物がその目的を達成する方法は効率的とはいえない。大量の重炭酸ナトリウムが使用され、その量は含有されるアスピリンの量を越えて10倍以上ともなる。この調製物類はまた鎮痛を達成するための投薬量となると高価であり、またこれらは多量のガスを出すことがある。結局、これらは関節炎患者または慢性的痛みや炎症をもつ患者によって実用的に使用されてはいない。

アルカセルチャを水に溶解させたときに生じるアスピリンのナトリウム塩誘導体類は、それが過剰な重炭酸塩から分離でき、また簡便な投薬形体へ処方できれば、有益と判定されようが、安定性という厳しい問題がこれら両目的の達成を困難にさせている。水溶液中におけるナトリウムアスピリンの調製は容易であるが、有用な固形の結晶を

収得するための水の除去が困難である。ナトリウムアスピリンのアセテート基は、この化合物の脱水中に加水分解を受けてサリチル酸を生じる傾向がある。ナトリウムアスピリンの粒盤状結晶

(Granular plate-like crystals) はギャラット (Galat) (米国特許第3,985,792号) によってすでに製造されており、このプロセスには水溶液からのこの化合物の沈澱および水和の水の除去が含まれている。しかし、純粋な無水の化合物を有用な投薬形態物へ製剤するためには、なお、厳しい安定性の問題がある。

代表的な錠剤処方、は、活性成分、増量剤、バインダ、潤滑剤および崩壊剤からなる。後者成分は一般に、錠剤の迅速な崩壊およびそれによる活性成分の利用し易さを確保するため必要とされる。残念ながら、上記組成物においてナトリウムアスピリンが活性成分である場合には、許容できないほど速くこれが分解されてサリチル酸となる。

安定なナトリウムアスピリン錠剤の調製に有用な組成物が提供されるに至った。ナトリウムアス

ピリンは、慣用アスピリンまたは緩衝用化合物と組み合わされたアスピリンを上廻る著しい治療効果を提供するが、これはその容易な溶解によって人体への迅速な摂取が確保され、また胃腸粘膜の局部的刺激が取り除かれるためである。しかしながら、ナトリウムアスピリンはまた非常に吸湿性であり、湿気と接触するとこの化合物は分解してサリチル酸と酢酸ナトリウムとになる。

本発明の組成物は、無水であるかまたはナトリウムアスピリンと反応しない錠剤結合剤類および潤滑剤類の提供および錠剤作成組成物に通常使用される崩壊剤の排除によって分解を回避している。乾燥、結晶状ナトリウムアスピリンがこれらのバインダ類および潤滑剤類と共同して使用される。

本発明の組成物は重量基準にて約40乃至約90%、好ましくは約70乃至約85%の乾燥、結晶状ナトリウムアスピリン；約0.1乃至約10%、好ましくは約0.5乃至約5%の動物性または植物性水素化油潤滑剤；およびナトリウムアスピリンと反応しない約5乃至25%の無水バインダ

を含む。この水素化動物または植物油潤滑剤は実質的に遊離脂肪酸のないものとされなければならない。これは上記脂肪酸がナトリウムアスピリンと反応するためである。結合剤は好ましくはポリエチレングリコールまたはマイクロクリスタリンワックスからなり、両者とも約等しい重量の二塩基性リン酸カルシウムまたは無水ラクトースと組み合わせられる。

本発明の組成物を使用して製造された錠剤類は水または飲み物とともに直接呑み込んでもよいし、またそれらをまず上記の流体へ溶解させてもよい。崩壊剤を欠いてはいても、本発明の組成物は通常のアスピリンと同等の速度で水または飲み物に迅速に溶解するが、不快な味をかもし出すことはない。本組成物の鎮痛およびその他の効果は、錠剤を呑むことのできないまたは呑むことを嫌がる子供や老人にも容易に利用できる。水中での錠剤の崩壊速度は崩壊剤を欠いてはいても、通常のアスピリンのそれと同等である。

本発明は、長期の貯蔵に安定な簡便な錠剤投薬

量形態へ処方可能な、乾燥、結晶状ナトリウムアスピリンおよび潤滑剤類および結合剤類を含有する新規な鎮痛性、抗関節炎性、抗炎症性および解熱性組成物類に関するものである。研究の結果、伝統的に錠剤組成物類中に使用されているコーンスターチまたはそれらの誘導体類、ポテトスターチ、ナトリウムスターチグリコールレート、アルギン酸、マイクロ結晶セルロース、またはPVP XL (市販の橋かけポビドン (Povidone) のような崩壊剤とナトリウムアスピリンが組み合わせられると、このナトリウムアスピリンはわずか1カ月の貯蔵期間中に実質的に分解されてサリチル酸とナトリウムアセテートとになる (後記の実施例を参照されたい) ことが分かった。通常は、錠剤の合理的な時間内における崩壊を確保するため、上記の崩壊剤を錠剤中に入れておかなければならない。意外にも、ナトリウムアスピリンは崩壊剤を欠く錠剤組成物として製剤でき、またこれは安定でしかもミルクやフルーツジュースのような種々の飲み物または水の中で迅速に崩壊することが発

見されるに至った。

どの乾燥、結晶状ナトリウムアスピリンも、容易に加工でき、また慣用のペレット化機械によってペレット化できるような粒子の堅さをもつ限り使用できる。盤状結晶構造をもつナトリウムアスピリンはギャラットの方法（米国特許第3,985,792号）によって調製できる。本発明のナトリウムアスピリンは好ましくはギャラットの方法によって調製される。重量基準にて、本発明の組成物のナトリウムアスピリン含有率は約40乃至約90%にわたることができ、約70乃至約85%の範囲が好ましい。ナトリウムアスピリンの百分率が40%以下に低下するにつれて有効投薬量として必要な錠剤のサイズは非実用的な大きさとなる。

本発明の結合剤類は無水であるかまたはナトリウムアスピリンと反応しないものとされなければならず、また錠剤化装置にかけるのに適当な作業堅さをもたなければならない。このような諸要求に合致する結合剤はポリエチレングリコールまたはマイクロクリスタリンワックスであり、両者と

もほぼ等重量の二塩基性リン酸カルシウムまたは無水ラクトースのどちらかと組み合わせられる。二塩基性リン酸カルシウムおよび無水ラクトースはこの組成物を圧縮できるものに仕上げ、またそれらに凝集性を賦与する。これら成分の粒子サイズは約74ミクロン（200メッシュ）乃至約840ミクロン（20メッシュ）にわたる。

マクロゴル（Macrogol）、カルボワックス（Carbowax）、ジェフォックス（Jeffox）、ナイコリン（Nycoline）、プルラコールE（Pluracol E）、ポリーG（Poly-G）、ポリグリコールE（Polyglycol E）またはソルベース（Solbase）として知られているポリエチレングリコール（PEG）は一般式、 $B(OC_2H_5)_n$ （式中nは4に等しいかまたはこれよりも大きい整数）をもつ α -ヒドロ- ω -ヒドロキシポリ（オキシ-1,2-エタンジール）ポリマーである。PEGはPEG1000、1450、3350、8000、20000およびその他のサイズ（番号はこの材料の平均分子量を示す）として利用できるが、P

EG8000が好ましい。より分子量の低い材料は室温における加工し易さとしては柔らか過ぎ、一方より分子量の高い材料のフレークは粗ら過ぎる。好ましいPEG8000、（ユニオンカーバイド社（Union Carbide）、ダンバリー（Danbury）、コネチカット州（Connecticut）の製品）の粒子サイズ範囲は約50ミクロン（275メッシュ）乃至約1200ミクロン（16メッシュ）である。

使用できるが、PEGほど効果的ではないマイクロクリスタリンワックスは微粉化ワックス状材料であり、これは適当な脱ろうまたは脱油法における石油塔底分の溶剤分別によって収得された直鎖、枝分かれおよび環状炭化水素類の混合物である。（ロス研究所（Ross Laboratories）、ジャージー市（Jersey City）、ニューヨーク州（NY））によって生産されたマイクロクリスタリンワックスは約74ミクロン（200メッシュ）乃至約840ミクロン（20メッシュ）にわたる粒子サイズ分布をもつ。

本発明のバインディング含有率は重量基準にて約5乃

至約25%にわたる。

本発明の潤滑剤類は水素化植物油類である。これらの油類は好ましくは精製および漂白されたものであり、またそれらはステアリン酸およびパルミチン酸またはその他の類似の酸のトリグリセリド類の混合物からなることができる。好ましい実施態様においては、“ステロテクス（Sterotex）”と呼ばれる潤滑剤が使用される。ステロテクスはキャピトルシティプロダクツ（Capitol City Products）、コロンバス（Columbus）、オハイオ州（Ohio）の水素化植物油製品の商品名であり、これは約40ミクロン（325メッシュ）乃至約250ミクロン（60メッシュ）の粒子サイズ範囲として製造される。

潤滑剤の量は約0.1乃至約10重量%にわたることができるが約0.5乃至約5%の範囲が好ましい。

好ましい実施態様、処方52、において、本組成物は重量基準にて約80%の乾燥、結晶状ナトリウムアスピリン、10%のPEG-8000、

8.5%の二塩基性リン酸カルシウムおよび1.5%のステロテクスを含む。他の好ましい実施態様、処方53、において、本組成物は重量基準にて約80%の乾燥、結晶状ナトリウムアスピリン、9%のPEG8000、8.5%の無水ラクトースおよび2.5%のステロテクスを含む。これら組成物のどちらかによって作られた12.42×7.81mmの寸法をもつ錠剤は水中で迅速に崩壊し、しかも貯蔵時に顕著な安定性を示す。両錠剤とも遊離サリチル酸の分析による判定では、40℃における3か月までの貯蔵後では約3%以下の分解しか生じていなかった。

安定性確保のため、本発明の組成物は30%以下、および好ましくは20%以下の相対湿度をもつ施設の中で調製されなければならない。適当な環境を維持するためには標準脱湿装置を使用できる。貯蔵中、本発明の組成物によって調製された錠剤は別個のはくまたはプラスチックパッケージの中に封入されるかまたはきちんと栓をしたガラスまたはプラスチックコンテナの中に保持される

のが最良であり、錠剤自体も防湿小袋内に保持されなければならない。

本発明の組成物によって調製された錠剤は慣用アスピリンの標準である5粒子投薬用量(5 grain dose)のようないかなる適当なナトリウムアスピリン投薬用量をも含有するように作成できる。この錠剤は水または飲み物とともに吞み込んでもよいし、また錠剤を吞み込むことができないかまたはそれが嫌な人のためには水、ミルク、フルーツジュースなどにまず溶解させてもよい。

実施例

本発明は、下記の、制限用ではない、実施例を参照すれば一層よく理解できる。

伝統的な錠剤組成物におけるナトリウムアスピリンの安定性

実質的な分解がないようにナトリウムアスピリンを維持する問題を示すため、崩壊剤を含有する伝統的な錠剤組成物中へこの化合物を組み入れて、それから製造した錠剤をさまざまな温度においてきちんと栓をしたガラス容器内に放置した。1ま

たは2か月後、1.5ml/分の流速においてアセトニトリル：水：ギ酸(35：65：0.2)を使用するバーディック(Burdick)およびジャクソン(Jackson)OD5、C-18、5ミクロン150×4.6mmカラムにおける高性能液体クロマトグラフィ(HPLC)によってこの錠剤の分析をサリチル酸の存在について行った。カラムの溶出液を280nmにおける分光光度計によって監視し、サリチル酸としての標準によって示されたピークの下面積をデータモジュール(Data Module)M730電子積算計(ウォーターズアソシエーツ(Waters Associates)、ミルフォード(Milford)、マサチューセッツ州(Massachusetts))によって積算し、分解度を定めた。結果は各貯蔵条件下における10個のサンプルの平均値として表わして、第1表に示す。

第 1 表

崩壊剤を含有する錠剤の中のナトリウムアスピリンの分解

| 処方番号 | 成 分 | 貯蔵条件 | 1778 後(%) |
|------|---|----------|-----------|
| 1 | 82.3%のナトリウムアスピリン 8%のPVP XL ^a 7%のアビセルph101 ^b 1.5%のステアリン酸 1%のシロイド 72 ^c | 1か月間/40℃ | 8.2 |
| | | 1か月間/37℃ | 8.1 |
| | | 2か月間/25℃ | 6.6 |
| 2 | 80%のナトリウムアスピリン 19.7%のアビセルph101 ^b 0.3%のステアリン酸 72 ^c | 1か月間/40℃ | 18.9 |
| | | 1か月間/37℃ | 27.4 |
| 3 | 49.86%のナトリウムアスピリン 49.86%のミクロ結晶状セルロース ^d 0.28%のステアリン酸 72 ^c | 1か月間/40℃ | 7.1 |
| | | 1か月間/37℃ | 6.2 |

a. PVP XLはGAF社、ウェイン(Wayne)、ニュージャージー州(New Jersey)によって製造された橋かけポビドン(Povidone)崩壊剤である。

b. アビセルph101(Avicel ph101)はFMC社、フィラデルフィア(Philadelphia)、ペンシルバニア州(Pennsylvania)によって製造さ

- れた微粒子結晶状セルロース崩壊剤である。
- c. シロイド72 (Syloid 72) はダブリュ・アール・グレース社 (W.R. Grace & Company)、ニューヨーク (New York) ニューヨーク州 (New York)、によって製造された二酸化ケ素グライダント (Glident) である。
- d. ミクロ結晶状セルロースはウェイミングファーマシューティカル社 (Wei Ming Pharmaceutical Co., Ltd.)、の崩壊剤製品であり、ICDグループ社 (ICD Group, Inc.)、ニューヨーク、ニューヨーク州、から入手したものである。

第1表の処方1において、PVP XLとアビセルPH101とは一緒になって結合剤-崩壊剤として働く。ステアリン酸は潤滑剤として使用され、またシロイド72はグライダントすなわち流動助剤である。表中の処方2においてアビセルph101は単独で結合剤-崩壊剤であり、またステアリン酸マグネシウムは潤滑剤である。処方3に

トリウムアスピリン錠剤を密封ガラスコンテナまたははく製小袋の中で保温し、前記と同様にHP LCによってサリチル酸を分析した。結果を第2表に示す。これらの結果は各貯蔵条件下で10個のサンプルの平均値をとったものである。

第 2 表
崩壊剤を欠く場合のナトリウムアスピリンの安定性

| 処方番号* | 貯 蔵 条 件 | サリチル酸 (%) |
|-------|--------------------|-----------|
| 5.2 | 40℃のびん中において1ヵ月間 | 1.4 |
| | 40℃のびん中において2ヵ月間 | 1.7 |
| | 40℃のびん中において3ヵ月間 | 2.5 |
| | 40℃のはく製小袋中において1ヵ月間 | 1.1 |
| | 40℃のはく製小袋中において2ヵ月間 | 1.6 |
| | 37℃のはく製小袋中において2ヵ月間 | 1.3 |
| 5.3 | 40℃のびん中において1ヵ月間 | 2.0 |
| | 40℃のびん中において2ヵ月間 | 2.3 |
| | 40℃のびん中において3ヵ月間 | 3.3 |
| | 40℃のはく製小袋中において1ヵ月間 | 1.7 |
| | 40℃のはく製小袋中において2ヵ月間 | 2.4 |
| | 37℃のはく製小袋中において2ヵ月間 | 2.2 |

a. 処方№5.2および№5.3の組成物は前記のものと
同じである。

においては、ミクロ結晶状セルロースが結合剤-崩壊剤として働き、ステアリン酸マグネシウムが潤滑剤となる。

第1表に示されるように、崩壊剤含有処方ではナトリウムアスピリンのサリチル酸への分解は2ヶ月間以下の期間でも6.2乃至27.4%にわたっていた。緩衝化アスピリン錠剤についての米国薬局方規定 (USP XXI, 78頁) では遊離サリチル酸の許容レベルはわずか3.0%までとなっているので、上表の分解度ならば上記の組成物を不安定ときめつけざるを得ない。でんぶんも崩壊剤として評価されているが、40℃におけるわずか1週間後、ナトリウムアスピリンの30%が分解してサリチル酸になっていた。

本発明の組成物におけるナトリウムアスピリンの安定性

上記の結果とは好対照であるが、本発明の組成物ではナトリウムアスピリンの分解は最小となる。この事実を説明するため、好ましい組成物処方№5.2および№5.3 (前記のもの) から製造したナ

第2表に示されるように、処方№5.2におけるナトリウムアスピリンの安定性は処方№5.3のコンパウンドのそれよりも若干良好である。それでもなお、両処方における3ヵ月貯蔵後のナトリウムアスピリンの安定性は、崩壊剤を含有する組成物のわずか1ヵ月後に測定されたどれよりもはるかに良好であった (第1表)。

崩壊剤を欠く組成物から調製された錠剤の崩壊性

上記のように、本発明の組成物は、40℃という高められた温度における3ヵ月後にもほとんど分解を受けない錠剤の製造に使用できる。しかも上記の錠剤は崩壊剤を欠いていてもなお水中にて迅速に崩壊することを示すため、水中におけるこれらの崩壊速度を米国薬局方崩壊試験 (USP XXI, 1242頁) を使用して測定した。

簡単に説明すると、試験を受ける錠剤をそれぞれ含有する、6開放端室をもつ仕切られたバスケット集成体を、37℃の水を含有する1リットルのビーカーの中で40サイクル/分の週期において5乃至6cmの距離を機械的に上下させた。この

バスケット集成体はエルベカ社 (Erweka, Inc.)、フェアフィールド (Fairfield)、コネチカット州 (Connecticut)、によって作成されたもので、崩壊する錠剤の破片がバスケット底においてワイヤメッシュを横断するような構造になっている。錠剤の完全崩壊は正の電気信号の発生によって指示されるので、その発生時間を克明に記録した。

本発明の組成物から製造した 12.42×7.81 mm の錠剤は崩壊剤を欠いているのに、3.5 分間で全部が完全に崩壊することがこの崩壊試験から分かった。この崩壊時間は崩壊剤を含有する通常のアスピリンに十分に匹敵する。アスピリン錠剤の崩壊にたいする米国薬局方標準 (U.S.P. を参照されたい) は 5 分間である。

その精神と範囲とを離脱することなく本発明を変更できることは当業者には明らかであろう。ここに述べた詳細な実施態様は実施例としてのみ提供されたものであり、本発明は特許請求の範囲に記載された発明の範囲を制限するものと解釈され

るべきではない。

出 願 人：ファーマコントロール
コーポレーション

代 理 人：岡 部 正 夫

安 井 幸

井 上 義 雄

加 藤 伸 男

加 藤 一 男

中 山 健 一

